

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

344

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Saïd BAKOURI

Né en 1926, à EL-KSEUR (Département de Sétif)

présentée et soutenue publiquement le

VIRILISME FAMILIAL

Président : Monsieur CATHALA (Professeur)

D. P. TAIB

8 Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI•

1961

5

--

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Saïd BAKOURI

Né en 1926 à El-Kseur (département de Sétif)

--

Présentée et soutenue publiquement

le

--

VIRILISME FAMILIAL

--

Président : Monsieur CATHALA (Professeur)

--

D.P. TAIB

8, rue Casimir-Delavigne

PARIS

1961.

1220/162



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon)	SICARD (A)
(Cochin)	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu)	PATEL
(Saint-Antoine)	GOSSET (J)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J).
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin	BROUET
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutri- tion (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	VARANGOT
obstétricales (Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

MM.

Hygiène des collectivités.....	DEPARIS
(ch. à t. pers.)	
Hygiène et clinique de la première	
enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie.....	GALLIARD (H)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et	
comparée.....	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale.....	MILLIEZ
Pathologie et thép. généralos.....	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J)
Physiologie.....	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.).....	PARROT
Physique médicale.....	DOGNON (A)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....	LEGER
Thérapeutique.....	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie.....	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Melle P) pr. s. ch.
Anatomie pathologique.....	(BUSSER (F)
	(GUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie.....	(VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr. s. ch.
Bactériologie.....	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr. s. ch.
Biochimie médicale.....	(POLONOVSKI (J) m. conf.
	(SCHAPIRA (G) pr.t.p.
	(DENOIX (P)
Carcinologie.....	(MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie.....	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie.....	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie.....	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie.....	(BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie.....	(MAROIS (M) (RACADOT (J)
Hydrologie.....	CORNET (A) (BOYER (J) pr.s.ch.
Hygiène.....	(CORRE-HURST (Mme L) (BASTIN (R)
Maladies infectieuses.....	(DUPONT (V) (DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale.....	(HADENGUE (A) (FOURNIER (E) (GUENIOT (M)
Médecine du travail.....	ALBAHARY (C)
Neurologie.....	LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G)
Obstétrique.....	MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie.....	(BREGEAT (P) (SARAUX (H) (JUDET (R)
Orthopédie.....	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie.....	DEBAIN (J)
Parasitologie.....	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale.....	(FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LOYGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G)
Pathologie exotique.....	SCHNEIDER (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H) m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J) pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	(DEJOURS (P)
Physique médicale	(GOUGEROT (L) m.conf.
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B)
Psychiatrie	(FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A) m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P)	Clinique	(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	obstétricale	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)		(RAVINA (J)
Clinique	(OLIVIER (C)	Clinique	(DESVIGNES (P)
chirurg.	(PADOVANI (P)	ophtalmol.	(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	Clinique oto-}	(MADURO (R)
	(ROUX (M)	rhino-laryng. }	
	(VERNE (J.M)	Clinique pé-	
	(HAGUENEAU (J)	diatrique et }	(LAPLANE (R)
	pr.s.ch.	puériculture }	
Clinique	(DOMART (A)	Clinique	
médicale	(PERRAULT (M)	psychiatrique }	(BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique	
	(THIEFFRY (S)	urologique }	(KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr. à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL(G) Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de ma Mère,

A mon Père,

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance

A mes Soeurs et à mes Frères,

Avec toute mon affection.

A ma Famille,

A tous mes Amis.



A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J. CATHALA,

Professeur de la Clinique des
maladies des enfants à la
Faculté de Médecine de Paris,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse,

En témoignage de notre
reconnaissance respectueuse.



A mes Maîtres de l'Ecole de Médecine
de Tours,

A mes Maîtres des Hôpitaux de Niort,
et en particulier
à Monsieur le Docteur de LIGNIERES

Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse,

En remerciement pour son
enseignement et ses précieux conseils.

A tous nos Maîtres
de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux.

A Messieurs les Membres de mon
Jury de Thèse.

VIRILISME FAMILIAL

- :-



INTRODUCTION

-:-

Si l'hyperplasie surrénale congénitale est une maladie assez bien connue, sa forme familiale, beaucoup plus rare, pose des problèmes biochimiques, génétiques et cliniques qui sont encore loin d'être entièrement élucidés.

Qu'elle soit familiale ou non, l'hyperplasie surrénale congénitale est caractérisée par une hypertrophie du cortex surrénal et par une augmentation des stéroïdes surrénaliens androgéniques dans les deux sexes.

L'excès de ces hormones aboutit à un développement statural accéléré, mais de courte durée et à une apparition précoce des caractères sexuels secondaires mâles, même chez la fille. On trouve en outre, du moins chez le nourrisson mâle, un syndrome de perte de sel qui ressemble cliniquement à une insuffisance surrénale.

L'augmentation des 17-céto-stéroïdes est due à un trouble qualitatif ; phénomène très rare en endocrinologie. Il s'ensuit une entrave de la biogénèse du cortisol par absence d'un ou plusieurs facteurs enzymatiques.

De toutes façons, une thérapeutique de longue durée par les corticoïdes, corrige ce déséquilibre hormonal et prévient les

troubles trophiques à l'exception de l'appareil génital féminin qui reste tributaire de la chirurgie le moment venu.

Dans ce travail, nous n'avons pas la prétention d'apporter d'éléments nouveaux au problème de l'hyperplasie familiale des surrénales, mais surtout de rapporter deux observations personnelles.

Pour ce faire, et après cette introduction, nous nous proposons de suivre le plan suivant :

- II - Historique
- III - Observations d'hyperplasie familiale congénitale des surrénales, relevées dans la littérature médicale et observations personnelles
- IV - Etude clinique de l'hyperplasie surrénale congénitale, et formes cliniques
- V - Physiopathologie
- VI - Diagnostic différentiel
- VII - Traitement
- VIII - Conclusions

HISTORIQUE

-:-

Dès la plus haute antiquité, l'esprit d'observation des anciens avait été frappé par certains faits de puissance insolite, de croissance étonnament rapide et bien vite interrompue, de sexes apparemment changeants ou mal déterminés qui semblent avoir trouvé leur reflet dans certaines légendes de la Mythologie.

Mais il faut attendre le XIXème siècle pour avoir quelques données de caractère scientifique bien établi.

TILESIUS puis COOKS à l'autopsie de deux fillettes atteintes de virilisme avec obésité, constatent des tumeurs de la surrénale.

La question est entrée dans le domaine clinique avec les observations de BULLOCH et SEGUEIRA et surtout de MARCHAND qui trouvent une hyperplasie surrénale dans le pseudo-hermaphrodisme féminin.

En 1910 APERT individualise le syndrome génito-surrénalien et en précise les différents aspects selon l'âge auquel il se développe.

En 1912 GALLAIS, dans sa thèse, fait la synthèse des connaissances acquises à ce jour.

Dès 1905, FILIGER avait constaté l'association d'un pseudo-hermaphrodisme avec une hyperplasie surrénale à l'autopsie d'un nourrisson de 6 semaines.

En 1925, DEBRE et SEMELAIGNE retrouvent les mêmes anomalies chez un garçon décédé à l'âge de 10 mois.

Du même coup, ils isolent l'hyperplasie surrénale du nourrisson mâle, se traduisant par des troubles digestifs et ioniques. Toutefois l'hyperplasie surrénale est, comme nous l'avons dit plus haut, connue depuis bien longtemps ; CURLING en 1852, AGSTON en 1872, POZZI en 1882, DURLACHER en 1912, RUPILIUS en 1932, en ont parlé avec minutie.

Nous citerons aussi les travaux de :

ALLIBONE et CANT en Angleterre,

CARLGREEN en Suède,

Aux U.S.A., ce sont SEEKEL, LOWREY, KUNDSON ALBRIGHT, JAILER, KELLEY et surtout WILKINS qui ont fait à des titres divers les travaux les plus intéressants.

Dans les pays de langue française, COMBY en 1949, fait une revue générale de la question. En 1941, BONNET, dans sa thèse, étudie l'aspect chirurgical du pseudo-hermaphrodisme féminin à propos de deux observations.

En 1952, JULIEN MARIE à l'occasion de trois observations dont celles de CATHALA et ALLISON, fait une nouvelle mise au point de ce syndrome.

La même année, JEUNE et CHABAT font une

étude très complète du syndrome de Debré-Fibiger (Pédiatrie de Lyon).

En 1954, DECOURT et JAYLE étudient le métabolisme des hormones surrénales et des stéroïdes urinaires dans les Annales d'Endocrinologie.

Puis JAYLE et DECOURT d'une part, LELONG et JOSEPH d'autre part, montrent l'intérêt du fractionnement des 17-céto-stéroïdes et du test à l'ACTH pour le diagnostic de l'hyperplasie surrénale congénitale.

En 1955, c'est BONGIOVANNI, JAILER et DOFMAN qui contribuent à notre connaissance étiologique de cette tare.

De 1957 à 1960, de nombreux travaux sont faits sur le métabolisme de la 17-hydroxy-progestérone et le déficit en 11-beta et 21-hydroxylases au cours de l'hyperplasie surrénale congénitale.

- II -

FORME FAMILIALE
DE L'HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE

- : -

Si tous ces différents travaux ont apporté une lumière toute nouvelle sur cette curieuse maladie qu'est l'hyperplasie des surrénales, il nous reste certainement beaucoup à apprendre sur son mode de transmission dans les formes familiales, décrites pour la première fois au XIXème siècle.

C'est en 1886 que PHILIPS parle de quatre enfants de la même fratrie (2 garçons et 2 filles) atteints de cette maladie.

En 1937, HAMMER envisagé la possibilité d'une prédisposition familiale ; mais ce n'est que dans le tableau récapitulatif des pseudo-hermaphrodismes féminins, publié en 1951 par HINMAN, que de nombreux cas familiaux furent cités. Malheureusement, la preuve de l'hyperplasie surrénale ne fut pas toujours faite.

Parmi les observations publiées nous avons retenu celles dont le diagnostic semble indiscutable.

En 1938, di RUGGIERO et JOLY ont eu à soigner un nourrisson mâle de 21 jours pour vomissements incoercibles avec troubles électrolytiques apparus depuis 10 jours. Après sa mort, l'autopsie révéla des sur-

rénales hypertrophiées. L'interrogatoire leur apprend que 3 frères de ce garçon sont morts en bas âge dans des conditions identiques.

En 1949, SMITH et STOCKWELS rapportent 3 cas de pseudo-hermaphrodisme féminin dans la même famille avec augmentation des 17-céto-stéroïdes urinaires.

La même année, BEAR et DIJKOISEN publient l'observation de 2 frères morts en bas âge dans un tableau d'insuffisance surrénale avec troubles digestifs.

RHODES, en 1943, et COLLIER, en 1948, citent chacun une observation de pseudo-hermaphrodisme féminin, avec augmentation des 17-céto-stéroïdes, chez deux jumelles.

En 1950, STONE et ZORGNIOTTI ont rapporté une observation identique, mais en plus les deux jumelles de cette dernière observation présentaient des troubles digestifs par insuffisance.minéralo-corticoïde.

HAIN, en 1947, eut affaire à 3 soeurs atteintes de cette même maladie.

Nous ne citerons que pour mémoire les observations publiées en

1009 par DURLACHER.

1941 par THELANDER et CHOLFFIN

1945 par BROWN

car leur diagnostic n'est pas certain.

Nous n'insisterons pas outre mesure sur l'observation de POLZER et PRIESEL. Ces auteurs ont décrit 2 cas ressemblant beaucoup à un syndrome de Debré-Fibiger, mais n'ont pas insisté sur l'hypertrophie des surrénales qu'ils ont pourtant remarquée.

RUPILIUS, également, semble avoir ignoré cette anomalie chez les deux frères et soeurs qu'il eut à soigner en 1933, pour troubles digestifs importants et anomalie des organes génitaux externes.

OREL dans sa communication sur les pubertés précoces parle d'hyperplasie des surrénales chez un garçon et une fille de la même fratrie ainsi que dans deux observations comportant chacune deux soeurs.

Par contre, nous avons retenu plus particulièrement les observations de WERTHMANN publiées en 1935 et revues en 1945, celles de JULIEN MARIE, H. BRICAIRE et SALET, en 1956 et de HAINGER, ZAPATA, ELY et KELLEY, en 1960.

o

En 1935 et en 1941, WERTHMANN publie 4 cas de pseudo-hermaphrodisme avec hyperplasie de l'écorce surrénale dont 3 étaient frères et soeurs et le 4ème une cousine éloignée de ces derniers.

Le hasard voulut qu'en novembre 1939, il eut à faire l'autopsie d'un cas provenant de la même région que les enfants vus en 1935. L'arbre généalogique qu'il établit fit apparaître que la tare était transmise dans cette deuxième famille par la mère qui est une descendante de la première famille vue en 1935.

OBSERVATIONS :

Ier cas : Al... Fe..., garçon de 8 semaines est admis à la clinique pour atrepsie,

ictère et hypospadias. Il a présenté dans les jours qui ont précédé son hospitalisation, une diminution progressive du poids malgré l'allaitement maternel. Enfin, à l'âge de 8 semaines, il a des vomissements, de la diarrhée et meurt dans un tableau de collapsus irréversible.

A l'autopsie : les capsules surrénales volumineuses à surface très sinueuse, rappellent les circonvolutions du cerveau.

La médullaire n'est pas visible à l'oeil nu, l'écorce de couleur gris pâle ne contient pas de substances lipopides reconnaissables.

Les organes génitaux internes sont rigoureusement normaux. Le pénis très développé présente à sa racine un méat urétral qui le creuse sur toute sa face inférieure.

IIème cas : Ru... Fe..., âgée de 12 semaines admise en clinique pour troubles de la nutrition et malformation des voies génitales externes.

Antécédents : née à terme, accouchement normal et facile. Au début, l'enfant prend du poids, puis à 2 semaines apparaissent de la diarrhée et des vomissements après chaque tétée. Elle devient apathique, perd du poids et meurt dans un tableau de torpeur avec collapsus au bout de 3 jours.

A l'autopsie : les surrénales sont grosses (24 g), leur surface présente de profondes circonvolutions.

A la coupe : hyperplasie de la corticale, la médullaire n'est pas visible à l'oeil nu.

L'utérus de dimensions normales s'abouche, par un étroit canal, dans l'urètre.

IIIème cas : J... Fe..., nourrisson mâle
hospitalisé à l'âge de 8 semaines, pour toxicose.

Antécédents : naissance sans incident, à terme.

Le premier jour, il a fait une crise convulsive qui n'a jamais récidivé. Trois jours avant sa mort, il présentait des vomissements et de la diarrhée avec déshydratation intense et un collapsus irréversible.

Cet enfant avait aussi une macrogénitosomie avec hypospadias, ce qui a fait craindre une hyperplasie surrénale congénitale.

A l'autopsie : l'intestin rempli d'un liquide fétide, présente, sur sa face interne, un piqueté hémorragique par plaques séparées par des zones de sphacèle.

Les capsules surrénales sont hyperplasiées (24 g en tout) cérébriformes. La médullaire est imperceptible. Les organes génitaux internes sont normaux.

IVème cas : Lil... De..., petite fille de 28 jours, malingre, dystrophique avec oedème. L'aspect général fait penser à l'arachnodactylie. De plus elle avait une malformation des organes génito-urinaires. Il n'y a ni vulve, ni vagin. Le clitoris est très développé, péniforme et voit s'aboucher à son extrémité le méat urinaire.

Elle est admise à l'hôpital pour troubles

digestifs avec vomissements à chaque tétée et péristaltisme très net, mais sans obstacle radiologiquement décelable. En particulier, il n'y avait pas de sténose du pylore.

La mort survient dans un état de collapsus avec torpeur, la nécropsie montre des surrénales fortement développées et d'aspect cérébriforme.

A la coupe : la partie centrale est gorgée de sang. La médullaire est invisible. L'utérus de dimensions normales aboutit à un vagin très étroit dont la partie distale s'unit à l'uretère en un canal urogénital.

Le fait clinique important de cette étude de WERTHEMANN est la présence de malformations semblables dans deux familles différentes unies par les femmes.

o

De leur côté, JULIEN MARIE, H. BRICAIRE et J. SALET ont publié (dans le Bulletin : Soc. Méd. Hôp. Paris 1956), l'observation de deux frères dont l'un était atteint d'un pseudo-hermaphrodisme féminin avec insuffisance minéralo-corticoïde associée et l'autre de macrogénitosomie précoce.

Le premier est vu en janvier 1954, pour vomissements répétés avec déshydratation et perte de poids. Il s'agissait en outre d'un pseudo-hermaphrodisme féminin avec clitoris péniforme à la base duquel aboutissait l'orifice uréthro-vaginal. La vulve simulait un scrotum.

L'urétrographie lipiodolée précisait l'existence d'un sinus urogénital. Le vagin s'ouvrait à la face postérieure de l'urètre, formant un conduit unique avec la terminaison de celui-ci.

Si la virilisation fut intense, le taux des 17-céto-stéroïdes urinaires, par contre, atteignit à peine 1 mg. Néanmoins, la notion de syndrome de Debré-Fibiger associé, permit de retenir le diagnostic d'hyperplasie surrénale et de la traiter avec succès. Et lorsque l'enfant mourut trois semaines après d'entérite à colibacilles pathogènes, type 111 B 4, on put confirmer le diagnostic par autopsie.

Le frère aîné de ce nourrisson est vu en 1955, à l'âge de 6 ans. L'anamnèse révèle que cet enfant avait présenté à l'âge de 15 jours, des vomissements incoercibles, améliorés tout à fait par hasard par des injections de sérum salé prescrites sans visées thérapeutiques précises.

Puis à 2 ans, sont apparus les signes de puberté précoce, et l'enfant a grandi si vite qu'à l'âge de 5 ans, il avait la taille d'un garçon de 8 ou 9 ans.

Les dosages biologiques confirmant l'hyperandrogénie clinique, l'enfant fut soumis au traitement par corticoïdes.

Comme dans 2 de nos cas, cet enfant a présenté successivement les deux manifestations caractéristiques de ce dysfonctionnement surrénalien : dans les premiers mois de la vie, une insuffisance surrénale de type addisonien curable, puis une pseudo-puberté précoce.

Deux autres observations particulièrement intéressantes sont publiées en mai 1960 par HAINGER, ZAPATA, ELY et KELLEY.

Leur première observation se rapporte à deux cousins germains atteints de macrogénitosomie précoce avec croissance très avancée par rapport à leurs âges respectifs et androgènes urinaires élevés.

La deuxième observation concerne deux cousines présentant un pseudo-hermaphrodisme féminin avec croissance relativement exagérée et augmentation des 17-céto-stéroïdes urinaires.

Dans les deux cas, ces enfants ont la particularité d'être cousins par la mère.

o

OBSERVATIONS PERSONNELLES

1ère observation

La petite B... Dominique, âgée de 6 mois, fut hospitalisée dans le service de pédiatrie de l'Hôpital de Niort pour glomérulonéphrite, le 20 août 1957, et c'est au cours de son hospitalisation qu'on lui découvre un pseudo-hermaphrodisme féminin. La néphrite guérit, l'enfant rentre chez elle.

Le 23 novembre 1959, elle revient à l'hôpital suivant les conseils du Docteur de LIGNIERES pour examens complémentaires.

Il s'agit d'une fille présentant une grande avance staturale (taille d'un enfant de 4 ans) avec une pilosité pubienne anormalement développée. Mais l'allure générale reste

féminine.

On lui trouve un clitoris hypertrophié, péniforme, dont l'extrémité pelotonnée sur elle-même rappelle un prépuce. A sa base et sur sa face inférieure débouche l'orifice urétral.

La vulve se réduit à deux courts bourrelets charnus enserrant le clitoris. Il n'y a ni petites lèvres, ni vagin.

L'urétrographie lipiodolée montre un trajet urétral très court et une vessie normale. Par contre on n'objective ni vagin, ni utérus.

Les tomographies après rétropneumopéritoine, très difficile à réaliser chez cette petite fille ne nous apportent aucun élément intéressant. Le sexe chromatinien, qui est primordial dans ce cas, n'a pas été recherché pour des raisons techniques.

Par contre les 17-céto-stéroïdes sont très élevées, leur taux qui était de 3,90 mg le 23 novembre 1959 (normalement 0,80 g) monte à 6,50 mg le 13 janvier 1960, malgré le cortancyl à la dose de 20 mg par jour.

C'est alors qu'on substitue un traitement à la dexaméthasone. La chute des androgènes urinaires spectaculaire au début, tend à remonter progressivement.

Le 8 mars : 0,25 mg
Le 5 mai : 0,90 mg
Le 23 juillet : 1,10 mg
Le 8 octobre : 1,80 mg.

Depuis son traitement, Dominique présente une peau grenue et ichthyosique par endroits en plus de son aspect cushingoïde, si-

gnalé chez tous les gens traités pendant longtemps avec des corticoïdes.

Quelque temps plus tard, Mme B. fut frappée l'apparition d'une pilosité précoce chez son fils Alain de deux ans plus âgé que Dominique, cet enfant à l'âge de 5 ans en plus de sa pilosité pubienne, a de l'acné et une verge relativement trop développée. Par contre les testicules sont petits. Sa taille correspond à 9 ou 10 ans et sa lèvre supérieure est recouverte d'un duvet très fourni.

La radiographie des poignets montre une maturation ichtyosique osseuse très avancée par rapport à son âge.

Nous n'avons pas pu faire de pneumopéritoné chez cet enfant violent, ni de tomographie de ses capsules surrénales.

Les 17-céto-stéroïdes ont néanmoins confirmé le diagnostic d'H.S.C. auquel nous avons pensé devant les antécédents de ce garçon.

Le 8 octobre 1960,

17-céto-stéroïdes : 13,5 mg (nt. 1,5)

17-hydroxy-stéroïdes : 2,07 (nt. 1 à 2 mg)

Enfin l'anamnèse nous a appris qu'Alain avait présenté à l'âge de 1 mois des vomissements incoercibles qui ont fait craindre une sténose du pylore. La radiographie, avec repas baryté, n'ayant pas confirmé ce diagnostic, on avait prescrit du sérum salé qui a jugulé les vomissements sans qu'on ait pu établir de diagnostic certain.

Depuis son traitement à la dexaméthasone

(4 mg / j.), ses androgènes urinaires ne sont plus qu'à 2,03 mg le 12 février 1961, et sa pilosité semble arrêtée. De plus, Alain présente une peau ichtyosique comme sa sœur.

Mais le fait le plus intéressant de cette observation est certainement d'avoir retrouvé chez la mère anatomiquement bien conformée, un taux de 17-céto-stéroïdes oscillant entre 14,7 mg et 15,3 mg.

De plus, cette femme raconte avoir eu une hypertrophie clitoridienne importante avec troubles de la libido, pendant qu'elle était enceinte du petit Alain.

Ces phénomènes ont disparu un mois après son accouchement sans aucun traitement. Il n'en demeure pas moins que Mme B... présente de l'acné et une pilosité très abondante qui semblent remonter à son enfance.

IIème observation : G. Viviane, née en 1952, est admise à l'Hôpital de Niort le 24 février 1960, pour malformation des voies génitales externes.

Dans ses antécédents, on note à l'âge de 9 mois un diarrhée profuse avec vomissements et troubles trophiques qui ont cédé avec du sérum salé, donné ici aussi sans but thérapeutique bien précis.

Cette fille se présente sous l'aspect d'un garçon de fort belle carrure.

La musculature est très développée sans pannicule adipeux.

Le diamètre bis-acromial est nettement

supérieur au bis-iliaque. La voix est grave, la figure couverte d'acné, la lèvre supérieure porte un duvet noir très apparent. Les pilosités axillaires et pubiennes sont très développées. Cette dernière remonte en losange sur la ligne blanche.

L'appareil génital se réduit à un sinus uro-génital, le clitoris très hypertrophié émerge de la partie antérieure de la fente uro-génitale. L'extrémité distale de ce clitoris est pelotonnée sur elle-même à la manière d'un prépuce, mais ne recouvre pas la face inférieure de cette pseudo-verge. Le méat urinaire débouche à la face inférieure du clitoris et à distance de ce dernier.

L'urétrographie lipiodolée montre un utérus normal, s'abouchant à la face postérieure de l'uretère par un étroit vagin. Les trompes elles-mêmes sont bien visualisées.

Le diagnostic de pseudo-hermaphrodisme féminin est confirmé par le dosage des androgènes urinaires.

Le 24 février 1960 :

17-céto-stéroïdes :	29,60 mg
prégnandiol :	17
C.B. s 13 :	24 mg
Fraction L :	1,25 mg
" A :	18,70 mg
" X :	9,80 mg
F.S.H. :	122 gamma soit $\neq$ de 10 U.S.

La dexaméthasone à la dose de 8 mg par jour, abaisse rapidement les 17-céto-stéroïdes à des taux de 4,10 mg, le 4 mai 1960, puis de 6,75 mg le 8 juillet, de 5,95 le

20 septembre et de 2,30 mg le 1er janvier 1961.

A la même date, la tomographie après rétropneumopéritoine montre des surrénales de volume sensiblement normal. L'étude du sexe chromatinien que nous n'aurions pas pu faire semble superflue.

L'interrogatoire de la famille nous a appris que Viviane a eu une soeur morte à l'âge de 15 mois de diarrhée, de vomissements incoercibles avec collapsus irréversible. De plus cette fille avait un pseudo-hermaphrodisme féminin.

Par contre, on ne retrouve pas d'anomalie de ce genre chez les autres membres de la famille, ni chez les ascendants.

Nous n'avons pas non plus établi de lien de parenté entre les deux familles qui font l'objet de nos observations, malgré l'étude des quatre dernières générations de chaque famille.

ETUDE CLINIQUE

-:-

L'hyperplasie surrénale congénitale est une maladie assez fréquente. Actuellement, des centaines de cas sont connus. CHILDS et GRUMBACH estiment que son taux de survenue dans une population, est de $\frac{1}{65.000}$. Et si contrairement à WILKINS on la considère comme héréditaire, on devrait la retrouver avec prédilection chez les membres d'une même famille. Ce que semblent confirmer certaines observations quand on recherche systématiquement cette maladie dès qu'un premier cas est isolé.

Cette tare de la surrénale, est due à une entrave du composé F de Kendall, qui constitue le substratum même de la maladie. L'équilibre entre l'ante-hypophyse et sa glande cible, se trouve rompu et l'ante-hypophyse défreinée va sécréter davantage d'ACTH.

Trois conséquences en résultent :

1) Anatomique : hyperplasie bilatérale des cortico-surrénales qui peuvent augmenter de 3 à 10 fois leur poids normal.

2) Biochimique : hypersécrétion des stéroïdes habituellement peu ou pas sécrétés.

3) Clinique : traduisant l'activité biologique de ces sécrétions trop abondan-

tes et aboutissant à une hyperandrogénie avec ou sans malformation des voies génitales externes.

Le plus souvent, il s'y associe, soit une insuffisance minéralo-corticoïde qui dans sa forme aiguë réalise le syndrome de Debré-Fibiger, soit des troubles de la tension artérielle.

I - L'HYPERANDROGENIE

1) Chez la fille : le syndrome semble beaucoup plus fréquent et est caractérisé par un développement dans le sens viril des organes génitaux externes. Il se manifeste par deux signes essentiels :

- l'hypertrophie clitoridienne, et
- l'existence d'un sinus urogénital.

L'hypertrophie clitoridienne existe à la naissance ou n'apparaît que dans les mois qui suivent ; et son degré est très variable, pouvant aller jusqu'à simuler un pénis.

La découverte d'un sinus urogénital est capitale. Il traduit une véritable embryopathie et une virilisation prénatale précoce entre le 3ème et le 5ème mois de la vie intra-utérine. La découverte permet d'écarter l'hypothèse d'une tumeur surrénale qui ne saurait se produire avant la naissance et d'affirmer ainsi l'existence d'une hyperplasie congénitale. Le sinus urogénital doit être précisé par l'examen local et la génitographie avec un produit de contraste. Il revêt différents aspects de plus en plus masculinisés : soit le plus souvent l'aspect d'un sinus de petite taille sous forme d'un urètre hypospade

où s'abouche le vagin, soit celui d'un sinus de grande taille semblable à un vagin où s'abouche l'urètre, soit enfin celui d'un vagin borgne ne communiquant pas avec l'urètre d'apparence hypospade.

Exceptionnellement on peut noter des organes génitaux externes féminins normaux avec abouchement séparé de l'urètre et du vagin (DIJKHUISEN, TIPP), ou une masculinisation très poussée avec un urètre pénien communiquant avec le vagin, faisant considérer ces sujets comme des mâles hypospades (FIBIGER, LEHMANN, JULIEN MARIE, MATHESSONE).

La soudure des grandes lèvres peut être plus ou moins accentuée et simuler dans certains cas un raphé scrotal.

Pour que les malformations se limitent aux organes génitaux externes (les organes internes : ovaires, trompes, utérus, sont entièrement normaux) l'imprégnation androgénique doit se faire entre la 12ème semaine de la vie intra-utérine où la différenciation de ces organes est déjà réalisée et la 20ème semaine, date à laquelle l'évolution du carrefour génital doit être terminée.

L'hyperandrogénie intervenant à cette date, empêche la différenciation du carrefour génital dans le sexe féminin d'où la persistance du sinus uro-génital.

Dans les cas où l'on hésite sur le sexe de l'enfant, l'étude de la chromatine sexuelle sur les cellules de revêtement cutané, du sang ou de la muqueuse buccale, permet de préciser avec une bonne approximation le sexe génétique.

Si l'on n'institue pas de traitement, l'hyperandrogénie continuera à exercer ses effets sur les organes génitaux. L'hypertrophie clitoridienne s'accroîtra progressivement et deviendra plus tard le siège d'érections.

Les grandes lèvres s'hypertrophient aussi et si à la naissance il existait une fente vulvaire, celle-ci ne s'allonge pas, la pigmentation des organes génitaux, la pilosité pubienne apparaissant vers la 3ème année, la gravité de la voix témoignent du virilisme croissant. A la puberté, les seins resteront infantiles, il n'y aura pas de règles.

2) Chez le garçon : à la naissance, l'hyperandrogénie n'a pas de traduction clinique (on peut noter un poids de naissance excessif : 4 kg à 4,250 kg) les organes génitaux sont absolument normaux, l'élimination des 17-céto-stéroïdes urinaires est cependant déjà très augmentée.

En l'absence de traitement, l'hyperandrogénie s'aggrave et les signes cliniques ne tarderont pas à apparaître.

Dès l'âge de 18 mois, le pénis et le scrotum s'hypertrophient, et prennent progressivement les caractères adultes, réalisant ainsi une macrogénitosomie précoce.

La pigmentation des organes génitaux, la pilosité masculine, la mue de la voix, l'acné, la musculature forte complètent ce tableau de puberté. Par contre, les testicules restent ceux d'un enfant. Si des érections et même des éjaculations peuvent se produire, celles-ci ne contiennent pas de spermatozoïdes.

La biopsie montre des tubes non formés et l'absence des cellules de Leydig. BUTLER a rapporté le cas de testicules volumineux mais ceux-ci contenaient inclus du tissu surrénal, ce qui est assez exceptionnel.

Dans les deux sexes, les signes communs sont : l'apparition de la pilosité pubienne, de l'acné, mais surtout la rapidité de la croissance, la modification du rapport entre l'âge osseux et l'âge statural. On a remarqué, souvent, que l'âge dentaire et mental correspondent à l'âge chronologique, alors que l'âge osseux d'un enfant de 4 ans correspond à 9 ou 10 ans.

L'examen radiologique du squelette est extrêmement important, car celui-ci est le récepteur le plus sensible aux hyper-sécrétions androgéniques. Par conséquent, la détermination de l'âge osseux donne toute sa valeur à une avance staturale encore à la limite du physiologique associée à une pilosité minime. On évitera de considérer celle-ci comme une simple précocité du développement du système pileux "premature pubarche" de WILKINS ou "premature adenarche" de TALBOT sans signification endocrinienne.

Dans les deux sexes, le comportement général et le choix des jeux restent masculins.

Quelques auteurs ont rattaché certains troubles à l'hyperandrogénie. C'est ainsi que WHITE et SUTTON ont décrit quelques cas de crises hypoglycémiques, avec pâleur, perte de connaissance et vomissements. GONZALES et GARTNER ont décrit des symptômes évoquant l'aspect d'une décharge histaminique (chute de la tension artérielle, rougeur de la face, hyperthermie).

En conclusion, nous pouvons dire que l'hyperandrogénie isolée se manifeste par un pseudo-hermaphrodisme chez la fille, une macrogénitosomie précoce chez le garçon et dans les deux sexes, par une croissance exagérée pendant l'enfance et un arrêt de développement dès l'adolescence.

II - L'HYPERANDROGENIE AVEC PERTE DE SEL (Syndrome de Debré-Fibiger)

Dans un certain nombre de cas et dans les deux sexes, à l'hyperandrogénie s'associe une insuffisance minéralo-corticoïde, celle-ci se manifeste le plus souvent de façon précoce dans le courant du premier mois (presque toujours après un temps de latence de 3 à 4 semaines après la naissance) et beaucoup plus rarement après la première année.

Les accidents sont : soit

1) subaigus et progressifs, marqués par des vomissements répétés, aboutissant à un état de dénutrition extrême en quelques semaines. Ils peuvent cependant être jugulés longtemps par l'administration d'eau et de sel.

2) suraigus et rappelant, par les vomissements incoercibles, l'état de déshydratation, de choc, de collapsus avec hypothermie, la crise aiguë d'insuffisance surrénale de la maladie d'Addison.

Il s'agit d'un nourrisson qui présente des vomissements incessants, parfois accompagnés de diarrhée aboutissant à un état de déshydratation aiguë et d'atropsie d'apparence très grave.

Devant cet état, on pense le plus souvent soit à une gastro-entérite banale, soit à une sténose congénitale du pylore.

Chez la fille : on est orienté vers le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale par la constatation d'une malformation des organes génitaux externes qui n'est d'ailleurs pas toujours évidente. L'histoire familiale est parfois très évocatrice (un autre nourrisson meurt rapidement dans des conditions semblables).

Chez le garçon : c'est trop souvent après avoir épuisé toutes les hypothèses qu'on pense au syndrome de Debré-Fibiger.

D'ailleurs, le diagnostic est confirmé par l'étude des signes biologiques qui sont très nets.

Le syndrome humoral reflète le déséquilibre électrolytique dominant, la fuite du sodium avec déshydratation, l'élimination du sodium est très fortement accrue ce qui n'est pas habituel dans les vomissements ordinaires du nourrisson. Dans le sang, le taux de sodium s'abaisse (moins de 135 mEq par litre) alors que la kaliémie est élevée (plus de 6 mEq). L'électrocardiogramme montre le grand T pointu des hyperkaliémies.

Dans les cas moins urgents on peut étudier les modifications des stéroïdes dans le sang et surtout dans les urines : élévation des 17-céto-stéroïdes (1 à 2 mg) et diminution des 17-OH-corticoïdes.

Mais en outre la présence du pregnanetriol signe l'anomalie métabolique.

Dans les cas aigus, la mort peut survenir en quelques heures, ces accès d'insuffisance surrénale aiguë peuvent être déclenchés par une infection, intoxication, un médicament ; mais ils surviennent le plus souvent sans cause apparente. Aujourd'hui, la corticothérapie et une rechloruration massive permettent dans un certain nombre de cas d'obtenir la survie. D'ailleurs, après l'âge de 1 ou 2 ans, les accidents d'insuffisance minéralo-corticoïde tendent à s'espacer. Toutefois, il convient de rester longtemps vigilant, ces enfants pouvant toujours succomber à un accès brutal de déshydratation.

Dans les années qui suivent, il semble que la fuite de l'eau et du sel aient une tendance à régresser spontanément et à laisser seul le syndrome d'hyperandrogénie qui reste bien compensé par le traitement cortisonique.

III - FORME HYPERTENSIVE DE L'HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE

Elle est moins fréquente que les deux types précédents. On ne l'observe pas dans les familles frappées par les formes déjà décrites.

Elle ne diffère de la forme virilisante pure (hyperandrogénie isolée) que par une hypertension artérielle généralement modérée, portant aussi bien sur la minima que sur la maxima, cette hypertension irréductible par le régime désode, disparaît rapidement avec les corticoïdes.

Signalons enfin pour clore ce chapitre, d'autres manifestations cliniques de l'hyperplasie surrénale congénitale.

JULIEN MARIE, H. BRICAIRE et leurs collaborateurs ont décrit une forme avec développement prématuré des seins. Il semble que cette poussée mammaire soit due à une hormone à potentiel mammogène élaborée au cours du dyscorticisme et disparaissant sous le traitement cortisonique.

Quelquefois, on assiste à des formes mineures qui sont des découvertes de laboratoires comme c'est le cas de la femme de notre première observation.

Nous n'insisterons pas non plus sur la forme lipofidique de PRADER et SIEBENMANN, quoique sa manifestation clinique soit très semblable au syndrome de Debré-Fibiger.

PHYSIOPATHOLOGIE

-:-

Les manifestations cliniques et biologiques de l'hyperplasie surrénale congénitale sont dues au trouble de la biogénèse de l'hydrocortisone. Ce trouble lui-même est sous la dépendance d'hydroxylases intervenant à des moments précis au cours de la dégradation de la progestérone.

Si on se reporte au schéma du métabolisme du cortisol (voir schéma : dégradation physiologique de la progestérone) on voit que la synthèse de l'hydrocortisone s'arrête au stade du composé S de Reichstein (17-hydroxy-11-désoxycorticostérone) dans l'hyperplasie surrénale congénitale hypertensive.

Par contre dans l'hyperplasie surrénale congénitale isolée, la biogénèse de l'hydrocortisone s'arrête au stade précédent par manque de la 21-hydroxylase.

Il est bien entendu que la synthèse de l'hydrocortisone par la surrénale est réglée par l'ACTH.

Delta-5-pregnenolone

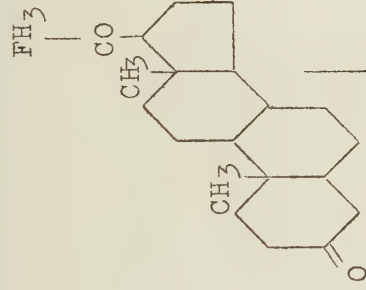


Progesterone (qui subit une hydroxylation en C-17)



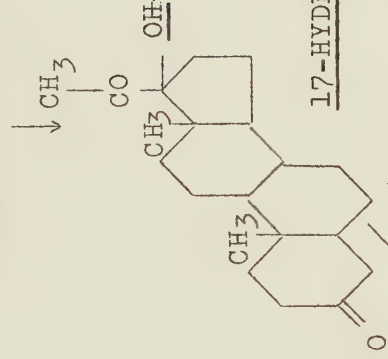
17-hydroxy-progestérone (nouvelle hydroxylation en C-21)





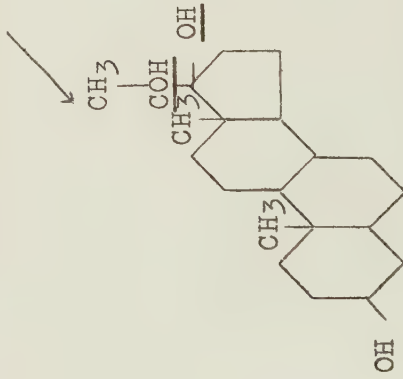
PROGESTERONE

Hydroxylation en C 17



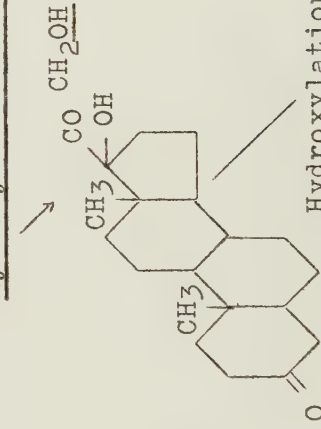
17-HYDROXY-PROGESTERONE

Hydroxylation en C 3 et C 20



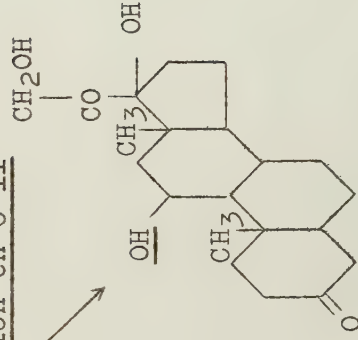
PREGNANE 3-17-20 TRIOL

Hydroxylation en C 21



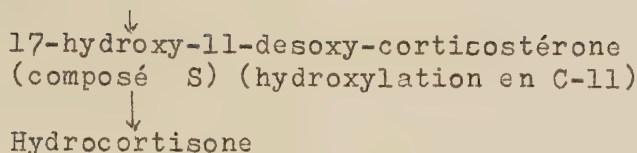
COMPOSE S

Hydroxylation en C 11



HYDROCORTISONE





Ces différentes hydroxylations s'effectuent grâce à des enzymes ; et dans l'hyperplasie surrénale congénitale, la tare essentielle est l'absence de ces enzymes qui permettent la fixation d'un groupement hydroxyl (OH) en C-21 de la 17-hydroxyprogestérone pour donner le composé S et en C-11 de ce composé pour donner de l'hydrocortisone.

Cette entrave métabolique explique l'augmentation de la 17-hydroxy-progestérone qui s'élimine sous forme de pregnanetriol et de 17-céto-stéroïdes neutres.

L'hypophyse défreinée par le manque d'hydrocortisone produit davantage d'ACTH qui augmente encore plus la production de 17-hydroxy-progestérone.

Pour JAILER, l'augmentation de cette dernière est responsable de la virilisation alors que pour BARTTER la masculinisation est la conséquence de l'augmentation de tous les androgènes surrénaux par l'ACTH en excès.

Enfin l'étude chromatographique des 17-céto-stéroïdes a permis de préciser que les fractions les plus perturbées sont dans l'ordre décroissant : C, AC, et AB, mais il n'y a jamais d'élévation isolée de la fraction B.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

--

De toutes les anomalies corporelles, les malformations des voies génito-urinaires sont certainement de celles qui soulèvent le plus grand nombre d'étiologies.

Pour des raisons pratiques nous envisagerons rapidement ces étiologies suivant que les organes génitaux sont ambigus de sexe féminin ou de sexe masculin.

A/ Ambiguïté sexuelle

L'enfant peut être vu pour une ambiguïté sexuelle. S'agit-il d'hypertrophie clitoridienne en rapport avec une hyperplasie surrénale congénitale ? Il faut rechercher la notion d'antécédents et les troubles digestifs rappelant le syndrome de Debré-Fibiger.

Si l'anomalie est un hypospadias, il faut d'abord, si le temps le permet, rechercher d'autres malformations de l'arbre urinaire ou un spina bifida. Mais s'il s'y ajoute des vomissements et de la diarrhée, c'est a priori qu'il faut penser à une hyperplasie surrénale congénitale ; les diagnostics le plus souvent posés étant ceux de gastro-entérite et sténose du pylore.

De toute façon, c'est à la période néonatale qu'il faut poser le diagnostic précis pour éviter des complications psycho-

logiques et appliquer un traitement correct.

Mais le plus souvent, l'enfant n'est vu qu'à l'âge de 3 à 5 ans pour son ambiguïté sexuelle associée ou non à du virilisme. Dans ce cas, l'anamnèse révèle parfois des troubles digestifs tenaces vers l'âge de 1 an.

Le taux des stéroïdes urinaires est indispensable, ainsi que la recherche du sexe chromatinien, pour établir le diagnostic.

L'urétrographie lipiodolée est souvent démonstrative quand elle objective un vagin et un utérus.

Si la recherche de l'hyperplasie surrénale congénitale se révèle infructueuse, la laparotomie exploratrice, avec biopsie des gonades, s'impose pour écarter le diagnostic de pseudo-hermaphrodisme féminin ou masculin, où à cet âge, il n'existe par d'autres grandes anomalies que la malformation des voies génito-urinaires externes, et l'hermaphrodisme vrai, exceptionnel certes, avec cohabitation chez la même personne de gonades de sexes différents.

Quant à la tumeur surrénalienne, il est facile de l'éliminer d'après le taux exagéré des 17-céto-stéroïdes urinaires (> 100 mg) et surtout à l'irréductibilité de ces derniers par les corticoïdes.

B/ Morphologie externe féminine

Lorsque la morphologie génitale externe est féminine, plusieurs diagnostics méritent de retenir l'attention.

D'abord, le syndrome de Turneur, reconnaissable à la petite taille des sujets. Il s'y ajoute du ptyrigium coli, les cubitus valgus et le sexe chromatinien le plus souvent masculin. Chez l'adulte les F.S.H. sont élevés, les 17-céto-stéroïdes normaux et les gonades sont aplasiques.

Devant la virilisation, il faut penser en plus à une hyperplasie acquise, où les 17-céto-stéroïdes sont modérément élevés et l'hypertrophie clitoridienne est d'apparition récente. La croissance est accélérée alors que la puberté respecte l'âge chronologique.

Le syndrome de testicule féminisant, sera à discuter si, chez la malade on trouve une hernie bilatérale, de consistance élastique et une aménorrhée primaire. Le sexe chromatinien négatif seul pourra trancher la question.

C/ Morphologie externe masculine

Lorsque la conformation génitale externe est masculine, il faut penser d'abord à une puberté précoce, essentielle ou liée à une tumeur de l'épiphyse, qui comporte, elle aussi, une macrosomie, une hypertrophie de la verge et une pilosité axillaire et pubienne très fournie, et contrairement à l'hyperplasie surrénale congénitale, les testicules sont ici volumineux, et la spermatogénèse de règle. Les gonadotrophines hypophysaires, sont augmentées, alors que les 17-céto-stéroïdes ne dépassent pas le taux habituel des pubertés physiologiques.

Les tumeurs interstitielles des testicules seront à considérer, si le sujet pré-

sente, en plus, un testicule augmenté de volume. Dans ce cas, la biopsie fera le diagnostic en montrant la nature histologique du tissu.

Le syndrome de Cushing, par hypertrophie cortico-surrénale acquise ou par tumeur de cette glande, se différencie de l'hyperplasie surrénale congénitale par le fait que les troubles métaboliques supplantent le virilisme, du moins à sa phase aiguë. Les 17-céto-stéroïdes sont modérément augmentés et on trouve en plus des 11-oxy-stéroïdes en abondance.

Mais le diagnostic congénital le plus intéressant à soulever, est sans aucun doute celui du syndrome de Klinefelter, reconnaissable à sa gynécomastie, à l'atrophie de la verge et des testicules et à l'azoospermie chez l'adulte. La biopsie du testicule révèle l'hyalinisation des tubes séminifères et la conservation du tissu interstitiel. Le diagnostic est confirmé par l'augmentation des F.S.H., la diminution des 17-céto-stéroïdes et surtout par le sexe chromatinien féminin.

TRAITEMENT

-:-

Depuis WILKINS, le traitement de l'hyperplasie surrénale congénitale, consiste en l'administration des corticoïdes.

Cette thérapeutique purement substitutive, permet le rétablissement du taux normal des 17-céto-stéroïdes, elle empêche ou arrête la virilisation, freine l'hypophyse et permet un développement statural normal. A quelques exceptions près, ce traitement doit être poursuivi indéfiniment.

Conduite du traitement :

Dans le syndrome de Debré-Fibiger, en plus du sérum salé et de la DOCA, le traitement d'attaque comprend : l'injection quotidienne d'hydrocortisone à la dose de 25 à 50 mg, jusqu'à la normalisation des 17-céto-stéroïdes et des G.B.S.-13.

Puis le traitement continu est réalisé par la dexaméthasone, qui semble le mieux adaptée à cette maladie. La dose est fonction du sujet traité.

Le traitement est aussi fonction de l'âge du sujet. Avant deux ans, il faut traiter systématiquement tout enfant dépisté, quel que soit son sexe.

Chez la fille pubère, on complétera ce

traitement médical par une résection du clitoris et une réfection de la fente vulvo-vaginale.

Par contre, si par ignorance, une fille est élevée en garçon jusqu'à l'adolescence, pour des raisons psychologiques, il faut lui laisser l'illusion de son sexe. Pour ce faire, on pratiquera une castration et on s'abstiendra de toute thérapeutique. La virilisation sera entretenue par l'excès des 17-céto-stéroïdes.

La forme hypertensive de l'hyperplasie surrénale congénitale est justiciable du traitement cortisonique, quels que soient l'âge et le sexe de la personne.

Mais, chez l'individu de sexe masculin ne présentant qu'une androgénie avec ou sans génitosomie précoce, il convient d'arrêter le traitement dès que celui-ci a atteint une taille d'adulte.

CONCLUSIONS

--

L'étude de l'hyperplasie surrénale congénitale a suscité ces derniers temps un grand intérêt clinique et biologique. Les méthodes d'investigation, en particulier les épreuves d'excitation et de frénation de la surrénale, ont permis de mieux individualiser le rôle de cette glande dans les pseudo-hermaphrodisismes surrénaux.

La biochimie, par l'analyse des différentes sécrétions, a mis en évidence ce phénomène assez rare en endocrinologie qu'est le dysfonctionnement qualitatif de la surrénale. Ce faisant, elle a permis de mieux comprendre l'hyperplasie surrénale congénitale, de la séparer des autres pseudo-hermaphrodisismes, et de la traiter avec plus de succès.

Quoique substitutive, la corticothérapie introduite par WILKINS, permet en association avec du chlorure de sodium, d'éviter une catastrophe certaine dans le syndrome de Debré-Fibiger. Dans toutes les formes, cette thérapeutique régularise l'ACTH et les 17-céto-stéroïdes. Par là même, elle normalise la puberté, évite le nanisme et l'hypertension dans les deux sexes.

Chez la fille, le moment venu, la chirurgie complètera le traitement par des retouches des organes génitaux, pour faciliter la copulation. Les quelques années de recul

dont nous disposons, ont prouvé que la maternité est possible.

Cependant, un point semble encore discuté. Il s'agit du mode de transmission de cette maladie dans les formes familiales qui nous intéressent plus particulièrement.

La plupart des publications récentes s'accordent, et semble-t-il avec justes raisons, pour soutenir qu'elle est transmise par les femmes et suivant un mode récessif.

Cette théorie très séduisante, semble prouvée par la propagation discontinue que revêt cette maladie dans chaque lignée féminine.

Toutefois, WILKINS lui-même ne semble pas admettre cette théorie et nous ne pouvons, pour notre part, que conclure avec Cl. BERNARD : "Lorsqu'en physiologie un phénomène s'offre avec des apparences contradictoires, on peut être assuré que ses éléments sont encore complexes, et que ses conditions d'existence n'ont pas été suffisamment analysées".

--

Vu :
Le Président :
signé : J. CATHALA

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

APERT E.

Dystrophies variées (hermaphrodisme, puberté précoce, hirsutisme, obésité) en coïncidence avec des lésions des capsules surrénales.
Bull. Méd. p. 1161 - 6, 1910.

AXELROD L.D. et GOLDZICHER J.W.

Metabolisme de la 17-alpha-hydroxy-progestérone et ses rapports avec l'hyperplasie congénitale des surrénales.
J. of Clin. Endocri., 1960, 10, n° 112, pp. 238-252.

AZERAD

Diagnostic biologique des syndromes surrénaux.
E.M.C. Endocr., 1015 C 1 - 1951

BAR

Application de la biopsie cutanée au diagnostic du sexe chez les hermaphrodites.
Surg. Gynec. and Obst., 1954, n° 99, p. 184

BANDR W, ASTWOOD E.B.

Masculinisation and pregnancy.
Bull. New Engl. Med. Center
8, p. 234, 1946

BARTER F.C. et coll.

The effects of ACTH and cortisone in
the adrenogenital syndrom.

Clin. Invest., 30, p. 237, 1951

BASTENIE P.A., FRANCKSON J.R.M.

Le virilisme clinique.

3ème réunion Endocrin. Française.

Masson éd., p. 181-223, 1955.

BEAULIEU E.

Les hypercorticismes de l'adulte.

Thèse, Paris 1956

BERNARD M., HORN et RAMBERT P.

Syndromes d'hyperfonctionnement cortico-
surrénaux. Aperçu clinique et physio-
pathologique.

Laval Med. Mai 1953, 18, n° 5,

pp. 607-38

BONGIOVANNI A.M., EBERLEIN W.R., CARA J.

a) Studies on the metabolism of
adrenal steroids in the adreno-
genital syndrom.

11-Endocr., 14, n° 4, pp. 409-22

A.P.R., 1954

b) H.S.C., erreur congénitale du mé-
tabolisme.

Am. J. Dischild., 1957, 93, 25

BRADLAW H.L. et GALLACHER T.F.

Metabolisme de la 11-beta-hydroxy-delta-4
androstérone-3-17-dione dans H.S.C.

J. of Clin. Endocr., décembre 1954,

19, n° 12, 1575, 80

CHAPTAL J. JEAN R. CHRISTOL P. et BONNET

Augmentation des 17-hydroxycorticoides
plasmatiques et urinaires dans 1 cas

d'H.S.C. Identification des stéroïdes

"normaux" relevant d'un déficit de la
11-beta-hydroxylase.

Ann. Endocrino., juin 1959, 20, n° 3,
pp. 323-29

COHEN A. et BELAISCH J.

Pubertés précoces. (Revue générale)
Gazette des Hôpitaux, n° 27,
septembre 1956

*COLLIER A.M.

H.S.C. chez deux soeurs jumelles.
J. Dischild., 76, 208, 1948

*CURLING

Observation de deux enfants (soeurs)
atteints d'H.S.C.
Med. Times, 1852, quoted in Arch. ped.
1943

DEBRE R., MOZZICONACCI P.

a) H.S.C. avec manifestations addiso-
niennes.

Pr. Med., 62, 1954

b) et SEMELAIGNE :

H.S.C. chez un nourrisson mort à
10 mois sans avoir augmenté son
poids de naissance.

Bull. Soc. Ped., 1925

DECOURT J.

a) Les H.S.C.

Revue de Lyon Med., n° 13

b) et DOULIC J.M.

Aspects anthropométriques du viri-
lisme chez la femme.

Semaine des Hôpitaux de Paris,
n° 51, 1950

- c) et JAYLE M.F. et coll.
Effets de la cortisone dans 3 cas
de virilisme d'origine cortico-
surrénale.
Ann. Endocr., n° 6, 1952
- d) et MICHAUD J.P., BEAULIEU
Sur un nouveau cas d'H.S.C. à type
de pseudo-hermaphrodisme. Etude du
sexe génétique.
Ann. Endocr., 1956

DEVIS R.

Méthodes chimiques et applications
cliniques du fractionnement chromato-
graphique des stéroïdes urinaires.
Ann. Endocr., n° 3, 1951

*DURLACHER

H.S.C. chez deux soeurs.
Deutsch Zischer J. Clin, 1909

EBERLEIN W.R., BONGIOVANNI

Steroids in virilizing adrenal hyper-
plasia.
J. Clin., n° 8, 1955.

FIBIGER

H.S.C. chez des pseudohermaphrodites
de sexe féminin.
Virchow's Arch. anat., 1905

FRANKHINMAN J.R.

Sexual frends in femal pseudo -nerma-
phrodism.
J. Cl. Endocr., jun. 7 8 9 1951

GALLAIS A.

Le syndrome génito-surrénal. Etude
anatomoclinique.
Thèse, Paris, 1912

GENELL S.

Syndrome génito-surrénal.

Acta endocr., n° 14, 1951

GILBERT DREYFUS, SEBAOUN et coll.

Considérations sur les H.S.C.

Semaine des Hôpitaux de Paris, mai 1960

GRANJON A., BELLAIR

La gynécographie.

Bull. Méd., 66, n° 19, p. 387

octobre 1952

GUINET, BETHOUY et NORMAND J., FREDERICH A.

La frénation hypophysaire par la delta-cortisone dans les états d'hypercorticisme.

Revue Lyon Méd., 6, n° 1, 1-18,

15 janvier 1957

HAMPSON J.G., MONEY J., HAMPSON J.L.

Hermaphroditism, recommendations concerning case management.

J. Cl. encodr., 16, n° 4, APR 1956

HUBLE D.V. et ILLINGWORTH R.J.

Hyperplasie cortico-surrénale chez l'enfant.

Arch. Dis. Child., août 1957,

n° 164, pp. 285-292

HUMELET M., DEVIS R., LEDERER J., OSINSKY P., VARIEK R.

Etude clinique d'un cas de pseudo-hermaphroditisme avec coexistence de troubles du métabolisme minéral et hydrocarboné.

Ann. Endocr., 15, n° 5, p. 377,

mai 1953

JAILER J.W. et LOUCHART J.

Adrenal virilism.

J.A.M.A., 150, n°6, p.575-79, oct.1952

JAYLE M.F.

Exploration biochimique de la cortico-surrénale.

Annales d'Endocrinologie, 12, n° 3, pp. 405-50, 1951

JEUNE et CHARRAT A.

Les syndromes cortico-surrénaux congénitaux.

Ped., 1953, 8, n° 3, p. 307-355

JOSEPH R. et JOB J. Cl.

Manifestations cliniques de l'hyperplasie surrénale congénitale chez le nourrisson.

Revue du Praticien, n° 17, octobre 1952 pp. 1773-74

KEIZER D.P.R.

Hypertrophie surrénale infantile.

Pediatrics, n° 5, 1950, pp. 611-13

KLEINFELTER et coll.

Syndrome caractérisé par une gynécomastie associée à l'absence de spermatogénèse, sans alcydigisme avec augmentation des F.S.H.

J. C. End., 1942

*LANDING B.H. et GOLD E.

The occurrence and significance of Leydig cell proliferation in familial adrenal cortical hyperplasia.

J. Cl. Endocr., 1951

LARON Z.

Observation sur un nourrisson né d'une mère présentant une H.S.C.

Annals J. Dis. Child., août 1959

LELONG M.

- a) et JAYLE M.F. et coll.

Pubertés précoces et virilismes précoces chez les enfants des deux sexes.

Semaine des Hôpitaux de Paris, 30, n° 3, 1954

- b) et JAYLE M.F., JOSEPH et coll.

Le diagnostic biologique et clinique de l'hyperfonctionnement androgénique de la cortico-surrénale chez l'enfant.

Semaine des Hôpitaux, Ann. Péd., n° 19, p. 79, 1955

- c) et JOSEPH et coll.

Evaluation de la maturation osseuse étude critique et présentation d'une méthode simplifiée.

Semaine des Hôpitaux de Paris, Ann. Péd., 1954, pp. 34, 2475

- d) LELONG, PETIT et coll.

Les anomalies de la détermination sexuelle. A propos de 12 observations personnelles.

Ann. Péd., n° 106, 1959, 24-XII

LEVEQUE B.

Hyperplasie surrénale congénitale.

Gazette Médicale de France, 63, n° 4

*MARIE JULIEN, BRICAIRE H. et SALET J.
et coll.

- a) Forme familiale de dysfonctionnement surrénal congénital, syndrome d'insuffisance minéralo-corticoïde.

Ann. Péd., (suppl. Semaine des Hôp.) 12 avril 1957, 33

- b) Forme familiale de H.S.C.

Bull. mensuel Soc. Méd. Hôp. Paris
2 22689 ou 246, 1956

MARIE JULIEN, KOSTICH, JOKSITCH, BRICAIRE
et coll.

H.S.C. ne comportant pas de sinus
urogénital et s'accompagnant du déve-
loppement prématuré des seins.
Ann. Péd., suppl. Hôp. Paris,
22, 4, 1957

MARIE JULIEN, BARBE J., HEBERT et coll.

Le syndrome d'H.S.C. de la période
néo-natale.
Archives Françaises de Pédiatrie.
9, p. 785, 1952

MARIE JULIEN, SALET J.

Le syndrome de Debré-Fibiger.
Revue du Praticien, 5, n° 27,
du 21-X-1955

MOORE K.L., GRAHAM M.A. et BARR

The detection of chromosomal sex in
hermaphrodites from a skin biopsy
Surg. 96, 641, 1953

MASON A.S. et MORRIS C.J. O.R.

L'hyperplasie cortico-surrénale congé-
nitale.
Lancet 17 1 1953

Mac INTOSH et BROWN

Sur 2 cas d'H.S.C.
J. Ped. 27, 323, 1945

NEIMANN, PIERSON et LASCOMBE

Arch. Françaises de Pédiatrie, 1956

* OGSTON OSTERR

J. Paed. 2 180 1872
H.S.C. avec troubles digestifs chez

deux soeurs ayant des malformations des
voies génito-urinaires.

*OREL

Zur Konstit Lehere, 14, 573, 1929

*PHILIPS

Tr. Obst. Soc. London, 28, 158, 1886

PRADER A.

Pseudo-hermaphrodisme féminin.

Helv. Paed. Acta, 9, p. 231, 1954

RAMBET P.

Les syndromes d'hyperfonctionnement
corticosurrénal, 1950

*RHODES

H.S.C. chez 2 soeurs jumelles

Arch. Ped. 60, 1943

ROBERT H.

Traitement chirurgical des aplasies
vaginales.

Bull. Soc. Gynéco. Obst. n° 2 bis
1955

ROMANI

Les principes directeurs de l'explora-
tion fonctionnelle du cortex surrénal.
Gazette Médicale Franç., janvier 1961

ROYER

Les H.S.C.

Rev. Prat., 7, 2413, 1957

RUPILIUS

Arch. J. Kinderheilt 100, 206, 1933

SMITH et STOCKWELL

J. Uro., 43, 234, 1940

SYDNOR K.L., BLOOD et coll.

Adrenocorticotropin in children with
congenital adrenal hyperplasia.
Proc. Soc. Expt. Bio. Med. 82,
p. 695, 1953

TURNER H.H.

Syndrome associant infantilisme cou
palme et cubitus valgus congénitaux
Endocr., 1958, 23, 566

WALTERS S., PROGUE R.G.

Hyperfunctioning tumor of the adrenal
cortex.
J.A.M.A. n° 10, du 5-XI-1949

* WERTHEMANN

a) hyperplasie congénitale des surré-
nales chez trois enfants de la même
famille.
Schweiz. Medizni. Wochenschrift.
1935

b) Le caractère familial de l'inter-
sexualité et de l'hyperplasie surré-
nale.
Schweiz. Medizni. Wochenschrift.
n° 43, 1935

WILKINS L.

a) et BONGIOVANNI A.M., CLAYTON C.W.
GRUMBACH, Van WYCK J.
Virilizing adrenal hyperplasia, its
treatment with cortisone and the
nature of the steroid abnormalities
Colloquia on endocrin. Tom. III, 1955

b) et GRUMBACH, Van WICK
Hermaphroditism.
Pediatrics, 16, n° 3, P. 287, 1955

c) et LEWIS R.A., KLEIN R.,
ROSEMBERG E.
The suppression of androgen secretion by cortisone in a case congenital adrenal hyperplasia.
Bull. Johns Hopkins, hosp. 86,
p. 243, 1950

d) et GREEN et MIGEON
Les stéroïdes urinaires dans la
forme hypertensive de l'H.S.C.
J. of Clin. Endocr., juillet 1960
n° 7

* ZAPATA B.C., ANGER L.E., ELYRS et KELLEY V.C.
H.S.C. chez des cousins germains.
Ann. J. DisChild. 99, n° 5, p. 636,
mai 1960.

* Les noms avec astérisque sont ceux des
auteurs ayant publié des cas d'H.S.C. et
familiale.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

